

Infections à bactéries multirésistantes

Pression de sélection antibiotique et transmission croisée participent à la diffusion croissante de la résistance aux antibiotiques. Limiter ce phénomène nécessite un repérage accru des patients à risque de portage de bactéries multirésistantes, un respect strict des indications, des doses et de la durée de l'antibiothérapie (en privilégiant toujours un spectre étroit) ainsi qu'une hygiène rigoureuse des mains tant en ville qu'à l'hôpital.

Jean-Ralph Zahar
Agnès Ferroni*

La résistance des bactéries aux antibiotiques est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. La situation apparaît particulièrement préoccupante en milieu hospitalier où les bactéries multirésistantes sont responsables de nombreuses infections nosocomiales. Alors que le terme « bactéries multirésistantes » est couramment utilisé, il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle. Les définitions le plus largement acceptées sont : « bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques » ou « bactéries ayant acquis de nombreuses résistances comparativement au phénotype sauvage ». La première définition s'adapte aux bactéries dites « naturel-

lement résistantes » telles que *Acinetobacter baumannii*. La seconde définition fait référence aux bactéries dont le phénotype de résistance s'est modifié au cours du temps. Ces espèces sont naturellement sensibles à l'état sauvage, mais du fait de la « pression de sélection antibiotique », elles ont accumulé avec le temps de multiples mécanismes de résistance ne les rendant plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques.¹

Cette résistance semble inéluctable quels que soient les antibiotiques utilisés,^{2,3} mais n'apparaît cliniquement qu'après un temps variable après l'introduction en thérapeutique des produits, parfois très long comme pour la vancomycine, parfois court comme dans le cas de la pénicilline. Cela dépend en grande partie du degré d'utilisation de la molécule, de sa capa-

cité à sélectionner des résistances, de l'existence préalable d'un support génétique de la résistance et de sa capacité de transfert inter-espèces. L'émergence de résistance au sein d'un foyer infectieux ou au sein d'une flore commensale ne peut être conçue en dehors de la prescription antibiotique.^{4,7}

À l'échelon individuel, les risques sont ceux de la survenue d'échecs thérapeutiques ou de l'émergence de bactéries résistantes au sein des flores, et à l'échelon d'une population, le risque est celui de la dissémination d'agents pathogènes ayant acquis un ou plusieurs mécanismes de résistance. Cette dissémination est à l'origine d'une sur-enchère antibiotique amenant les praticiens à utiliser des molécules de spectre de plus en plus large, pesant lourdement sur l'écologie. La maîtrise de la prescription antibiotique est un

* Service de bactériologie, virologie, hygiène, centre hospitalier universitaire Necker-Enfants Malades, 75743 Paris Cedex 15. Courriel : jean-ralph.zahar@nck.aphp.fr

des principaux facteurs de la diminution de la résistance aux antibiotiques.^{8,9} Optimiser leur usage devient donc un élément indispensable de la maîtrise du risque infectieux lié aux bactéries multirésistantes.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

Staphylococcus aureus résistants à la méticilline et entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

Les dernières données de l'enquête du Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN-Paris Nord en 2004) sur les prélèvements à visée diagnostique, issues de 102 laboratoires représentant 110 établissements de santé, mettaient en évidence une incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation de 0,69 pour les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et de 0,17 pour les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE).

Les principales entérobactéries concernées étaient *Enterobacter aerogenes* (36,5 %), *Escherichia coli* (28,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (17,5 %), *Proteus mirabilis* (5,4 %) et *Enterobacter cloacae* (4,4 %).¹⁰ Par ailleurs, la proportion de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline parmi les *S. aureus* était de 37,6 %. L'incidence de ces bactéries multirésistantes varie considérablement entre les hôpitaux, entre le court et le long séjour et entre les différents services. Leur incidence est plus élevée en court séjour qu'en long séjour, mais leur proportion par rapport au nombre total de souches varie en sens inverse : pour les *S. aureus* résistants à la méticilline, elle est beaucoup plus importante en long séjour qu'en court séjour (58,3 % vs 33,4 %), alors que celle des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi est bien supérieure en court séjour (70,8 % vs 27,4 %). Les réanimations

ont une incidence de bactéries multirésistantes toujours plus importante qu'en médecine (2,28 vs 0,77 pour les SARM; 0,71 vs 0,19 pour les EBLSE). Si l'on considère l'évolution globale des incidences depuis 1998, année du début de la surveillance des bactéries multirésistantes, les taux d'incidence des SARM et des EBLSE sont soit stables, soit en légère diminution. En réanimation, il faut noter une nette diminution de l'incidence des SARM depuis 1999. Ces résultats pourraient être attribués aux efforts réalisés en hygiène hospitalière.

Une nouvelle inquiétude vient du fait que certaines études ont attiré l'attention sur l'émergence d'infections communautaires à EBLSE et à SARM, germes jusqu'alors uniquement isolés en milieu hospitalier. Malheureusement, nous n'avons pas, en France, de données exactes sur l'incidence de ces germes en ville. Dans un travail réalisé à Barcelone entre 2001 et 2002, les auteurs avaient noté une augmentation du pourcentage de patients non hospitalisés porteurs d'EBLSE dans les selles : 7,5 % en 2002 alors qu'ils ne représentaient que 2,1 % des patients en 2001.¹¹ Une étude israélienne récente a mis en évidence, sur des entérobactéries isolées d'hémocultures prélevées à l'admission des patients à l'hôpital, 13,7 % de souches EBLSE. De plus, parmi les patients dépistés, 10,8 % étaient porteurs d'EBLSE.¹²

De même, on assiste depuis une décennie à l'émergence de nouvelles souches de SARM détectées en dehors de l'hôpital, chez des sujets jeunes sans facteurs de risque particuliers. Ces souches, hautement épidémiogènes et particulièrement virulentes, gardent une sensibilité à la majeure partie des antibiotiques hormis les bêta-lactamines, contrairement aux SARM hospitaliers. Elles sont très souvent porteuses de la leucocidine de Pantone et Valentine,

à l'origine d'épidémies de furonculoses et de pneumonies nécrosantes. Une récente méta-analyse a pu montrer que la prévalence de la colonisation à SARM dans la communauté est cependant encore très faible, de l'ordre de 0,2 %.¹³

Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides

Entre 2000 et 2001, une étude menée en France à la demande de l'Institut de veille sanitaire avec la collaboration des CCLIN a permis de mettre en évidence une proportion de 2,18 % de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) parmi les souches de SARM isolées, et une incidence de 2,3 cas pour 1 000 jours d'hospitalisation.¹⁴ Plus récemment, une autre étude française à partir de 1 070 isolats cliniques de SARM confirmait ces taux avec une proportion de GISA atteignant 1,4 % à 2,9 % des isolats testés.¹⁵ La maîtrise de la diffusion de ce type d'agent pathogène, dont le risque écologique est évident, nécessite une rigueur particulière dans l'application de l'isolement septique et la recherche systématique de réservoirs non seulement humains, mais aussi environnementaux.

Entérocoques résistants aux glycopeptides

Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ne posent pas de réels problèmes en pathologie infectieuse nosocomiale en Europe, contrairement à ce qui se passe aux États-Unis. Ils ne sont pas forcément multirésistants aux antibiotiques, mais représentent un risque non négligeable en termes de santé publique puisque ce sont des vecteurs potentiels de la résistance des staphylocoques aux glycopeptides. Alors que le portage intestinal d'entérocoques résistants à la vancomycine serait essentiellement d'origine humaine et nosocomiale aux États-Unis, les

Gestion des patients connus porteurs de bactéries multirésistantes

EN MILIEU COMMUNAUTAIRE

- Aucune mesure particulière à prendre au domicile.
- Respecter des mesures d'hygiène de base : hygiène des mains, hygiène corporelle.
- Signaler le portage de bactéries multirésistantes aux soignants qui visitent le patient (infirmières, kinésithérapeutes...).
- Ne pas interrompre la vie en collectivité (crèche, colonie de vacances, voyages...).

SOINS DE SUITE

- Pas d'isolement géographique ou technique du patient, sauf si patient très disséminateur (p. ex. épidermolyse bulleuse et portage de staphylocoque doré résistant à la méthicilline, portage de bactéries multirésistantes dans les selles et incontinence).

- Préférer une chambre individuelle.
- Ne pas empêcher la vie en collectivité (salle à manger, salle de jeux, télévision).
- Prévenir les soignants du portage, les inciter à avoir une bonne hygiène des mains et un entretien rigoureux de l'environnement.

Cas particuliers des patients porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine

- Isolement géographique.
- Renforcement des mesures d'hygiène des mains et de l'hygiène corporelle du patient.
- Renforcement de l'entretien de l'environnement.
- Interruption de toute activité en collectivité si le patient est disséminateur.

RÉHOSPITALISATION D'UN ANCIEN PORTEUR DE BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

- Isolement technique systématique.
- Respect des mesures standard.
- Prélèvements de dépistage de bactéries multirésistantes systématique, selon le site préalablement colonisé.

ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET PORTEURS DE BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

- Éviction des activités collectives en présence d'autres enfants atteints de mucoviscidose (risque de transmission croisée).
- Décontamination des appareils respiratoires, renforcement des mesures d'hygiène à domicile, nettoyage quotidien de l'environnement, hygiène des mains du personnel de soins à domicile et en cabinet (kinésithérapeutes ++).

animaux semblent être la source principale de ces souches en Europe (poulet, porc). La présence de tels entérocoques chez les animaux a été attribuée à l'utilisation d'avoparcine (glycopeptide) pendant plus de 15 ans comme additif alimentaire pour les animaux. Son utilisation est proscrite en Europe depuis 1997.¹⁶

Une étude prospective de surveillance de ces souches menée en 1997 et concernant 49 centres de 27 pays européens a montré une prévalence faible d'entérocoques résistants à la vancomycine, inférieure à 3 %. De plus, seulement 0,5 % des souches retrouvées, en majorité *Enterococcus faecium*, avaient les mécanismes de résistance VanA/VanB, dont l'impact clinique est certainement plus important que celui des souches VanC représentées par *E. casseliflavus* et *E. gallinarum*. La très grande majorité des entérocoques résistants à la van-

comycine provenaient de patients prélevés à l'admission à l'hôpital.¹⁷ Malgré cette prévalence faible, il a été cependant signalé, en Angleterre, une recrudescence de véritables infections à ces entérocoques : alors que, en 1987, un seul hôpital signalait ce type d'infections, ils étaient 136 en 1998. Toutefois, il s'agissait de cas épisodiques survenus notamment en hématologie, néphrologie, réanimation ou unités de greffe hépatique.¹⁸ En France, la proportion d'entérocoques résistants à la vancomycine isolés en milieu hospitalier était estimée à moins de 2 % jusqu'en 2004. Il semble que la situation soit en train de changer, puisque le nombre d'infections et de colonisations à entérocoques résistants à la vancomycine, principalement des *E. faecium* de type VanA, est en augmentation. Plusieurs épidémies ont d'ailleurs été rapportées fin 2005, notamment à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.¹⁹

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa, à l'exception de la mucoviscidose, est une bactérie typiquement nosocomiale. Il s'agit d'une espèce ayant de nombreuses résistances naturelles et qui acquiert facilement, principalement par mutation, des mécanismes de résistance supplémentaires sous la pression antibiotique. Des données récentes américaines ont mis en évidence 20,8 % de souches résistantes à plus de trois familles d'antibiotiques.²⁰ En France, en 2002, 35 % des souches étaient résistantes ou intermédiaires à la ticarcilline, 14 % à la cef-tazidime et 17 % à l'imipénem (réseau REUSSIR). Les recommandations françaises concernant l'isolement des patients vis-à-vis de ce germe sont plus floues que celles édictées pour les EBLSE et les SARM. La multirésistance est définie en fonction de l'écologie hospitalière de chaque établissement : certains considèrent qu'il faut isoler un

Caractéristiques des principaux germes responsables de transmission croisée

BMR	SITE DE PORTAGE	TRANSMISSION MANUPORTÉE	TRANSMISSION INDIRECTE (ENVIRONNEMENT)	PRESSIION DE SÉLECTION ANTIBIOTIQUE
SARM	Nez, peau	+++	+	± (fluoroquinolones?)
EBLSE	Tube digestif	+++	—	± (CSP 3 ^e génération)
ERV	Tube digestif	+++	+	± (CSP 3 ^e génération, métronidazole, vancomycine)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Oropharynx, tube digestif	+++	++	±

Tableau 1 Adapté d'après J.-C. Lucet, communication personnelle. CSP : céphalosporine ; BMR : bactéries multirésistantes ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ; ERV : entérocoques résistants à la vancomycine.

P. aeruginosa résistant à la ticarcilline alors que d'autres ne font isoler que les patients dont le germe est résistant à la fois aux bêta-lactamines, aux aminosides et aux fluoroquinolones.

Acinetobacter baumannii

A. baumannii est une espèce presque exclusivement hospitalière qui possède, comme *P. aeruginosa*, de nombreuses résistances naturelles. Les résistances acquises sont fréquentes, touchant particulièrement les céphalosporines de 3^e génération. En 2002, 40 % des souches étaient résistantes ou intermédiaires à la ticarcilline, 60 % à la ceftazidime, mais aucune souche n'a été retrouvée résistante à l'imipénem. Récemment, la région du Nord-Pas-de-Calais a signalé une épidémie de souches produisant une bêta-lactamase à spectre étendu.²¹ Il est recommandé d'isoler les patients porteurs d'*A. baumannii* en unité à haut risque de transmission croisée (réanimation, soins intensifs) sans que soit précisé pour autant si cela concerne toutes les souches ou seulement les souches multirésistantes aux antibiotiques.

Streptococcus pneumoniae

Le problème de la multirésistance acquise de *S. pneumoniae* se pose surtout en milieu communautaire, en par-

ticulier chez les enfants vivant en collectivité (crèche). Ce germe fragile ne fait pas partie des bactéries multirésistantes pour lesquelles des mesures d'isolement sont recommandées à l'hôpital. D'après les observatoires régionaux, 50 % des 2 716 souches étudiées en 2003 étaient de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP), soit 62,4 % chez l'enfant et 43,3 % chez l'adulte. Les souches de sensibilité diminuée au céfotaxime représentaient 18,1 % de l'ensemble des souches, dont 1,2 % étaient résistantes (soit 0,2 % de la totalité des souches). Le taux de résistance à l'érythromycine était de 54 %, atteignant 89 % pour les souches PSDP.²² En 2003, 2,3 % des souches étudiées au Centre national de référence des pneumocoques avaient acquis au moins un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, et 43 % des souches isolées étaient résistantes à au moins trois familles d'antibiotiques.

Mycobacterium tuberculosis

La multirésistance de *M. tuberculosis* se définit comme la résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide qui sont les deux antituberculeux majeurs. Cette résistance, encore rare et qui touche essentiellement les migrants, a tendance à augmenter depuis 1998. Elle représente actuellement 1,4 % des germes isolés en France.²³

DIFFUSION DE LA RÉSISTANCE

Deux mécanismes participent à la diffusion de la résistance aux antibiotiques : la pression de sélection antibiotique et la transmission croisée.

Pression de sélection

La pression de sélection antibiotique peut entraîner la sélection de mutants résistants qui peut se produire soit au sein des flores commensales, soit au niveau du siège d'une infection causée par une population bactérienne initialement sensible. Ce phénomène est complexe et dépend de plusieurs facteurs dont l'espèce en cause, la taille de la population bactérienne, l'activité de l'antibiotique utilisé et ses caractéristiques pharmacocinétiques. Il ne fait pas de doute que l'augmentation considérable de la pression de sélection due à l'usage intensif des antibiotiques a entraîné la sélection de bactéries cumulant différents mécanismes de résistance. Il a été montré qu'un parallélisme existe entre la consommation d'antibiotiques et la fréquence d'infections à bactéries multirésistantes, que la fréquence de la résistance est plus grande chez les bactéries isolées d'infections nosocomiales que chez les espèces isolées d'infections communautaires, que les services (même les pays) qui consomment

le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence d'isolement de bactéries multirésistantes.²⁴

Transmission croisée

Outre la pression de sélection, le rôle de la transmission croisée par manupontage est maintenant largement démontré. Toutefois, il est important de noter le rôle de la transmission indirecte par l'intermédiaire d'équipements médicaux ou des surfaces de l'environnement proche du patient dans la diffusion de la résistance (tableau 1). Le risque de transmission croisée dépend de plusieurs facteurs dont la charge de travail du personnel soignant et le nombre de patients porteurs de bactéries multirésistantes. En effet, J. Merrer et al. ont récemment montré, sur une cohorte de 1 016 patients admis en réanimation, une corrélation significative entre le nombre de porteurs de SARM (« pression de colonisation ») et le risque d'acquisition de ces germes. Ce risque était multiplié par 5 pour un malade donné si l'on passait de moins de 10 % à plus de 30 % de patients hospitalisés porteurs de SARM.²⁵

CONSÉQUENCES D'UNE INFECTION À BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

Les conséquences d'une infection à bactéries multirésistantes sont multiples, à la fois d'ordre individuel, comme l'inadéquation de l'antibiothérapie pouvant aller jusqu'à une surmortalité, voire une surmortalité, et d'ordre collectif, en termes économiques, mais surtout écologiques.

La multirésistance est-elle à l'origine d'une surmortalité ?

Dans une méta-analyse récente, Cosgrove et al.²⁶ établissaient que les bactériémies à SARM étaient responsables d'une surmortalité comparativement aux bactériémies à *S. aureus* méticilline sensible (SASM). Toutefois, l'impact de la résistance sur la mortalité reste contro-

versé et l'interprétation de ces études est difficile. En effet, la majeure partie des travaux s'intéressant à l'impact de la résistance ont omis de prendre en compte de nombreux facteurs confondants, comme la durée de séjour préalable et la gravité de l'état de santé des patients les jours précédant l'épisode, ainsi que le terrain. En effet, la gravité de la maladie et la pathologie sous-jacente que vient compliquer l'infection nosocomiale sont, depuis longtemps, considérés comme des facteurs pronostiques importants. De même, ces études se sont intéressées aux patients de réanimation donc, par définition, aux malades les plus graves. Récemment, deux équipes françaises ont cherché à étudier l'impact de la résistance sur la surmortalité des pneumopathies nosocomiales à SARM.^{27,28} Après ajustement aux différents facteurs confondants, les auteurs ont mis en évidence l'absence de surmortalité. Toutefois, l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale en cas de méconnaissance de la résistance peut

être à l'origine d'une surmortalité, notamment en cas d'infections graves.²⁹

Conséquences économiques

Les conséquences économiques d'une multirésistance ne sont pas négligeables. En effet, une étude économique réalisée par Lodise et al. avait mis en évidence, en cas de bactériémies à SARM, une prolongation de la durée de séjour de 4,9 jours et un surcoût de 9 889 \$ par épisode infectieux comparativement aux patients infectés par un SASM.³⁰ Plus récemment, Shorr et al., dans une étude menée sur des patients atteints de pneumopathie nosocomiale acquise en réanimation, avaient montré une augmentation de la durée de séjour en réanimation de 11 jours et un surcoût de 10 000 à 15 000 \$ par épisode infectieux en cas d'infections à SARM.³¹

Conséquences écologiques

L'impact de la diffusion des résistances sur l'écologie est majeur. Il est largement

Facteurs de risques de colonisation des principales bactéries multirésistantes

BACTÉRIES	FACTEURS DE RISQUES DE COLONISATION
<i>S. pneumoniae</i> résistants aux bêta-lactamines	■ Vie en collectivité (prison, crèche...), immunodépression (sida), otites à répétition, antibiothérapies récentes (< 3 mois, bêta-lactamines, triméthoprim-sulfaméthoxazole [Bactrim])
SARM	■ Personne âgée, transfert de long séjour, transfert d'unité à haut risque (réanimation, soins intensifs, hémodialyse chronique, porteurs de voies veineuses centrales, diabète, antibiothérapie dans l'année qui précède l'hospitalisation, plaies ouvertes ou présence de stomies, colonisation préalable à SARM, transfert intrahospitalier
ERV	■ Colonisation préalable à SARM, hémodialyse chronique, antibiothérapies récentes (< 3 mois, glycopeptides, CSP 3 ^e génération, métronidazole [Flagyl]), séjour en soins de long séjour
EBLSE	■ Hospitalisation prolongée, durée prolongée de l'utilisation de matériels tels que : sondage urinaire, prothèse endotrachéale, cathéter veineux central, sonde nasogastrique, utilisation des CSP 3 ^e génération

Tableau 2 CSP : céphalosporine ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ; ERV : entérocoques résistants à la vancomycine.

concevable que l'augmentation du taux de souches résistantes dans la population générale et la difficulté de définir les patients à risque de portage sont à l'origine de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dits de réserve, pour le traitement probabiliste d'infections, avec des conséquences néfastes sur l'équilibre de la flore commensale. Cette attitude est à l'origine d'un cercle vicieux, défini comme la spirale de la résistance.

MAÎTRISE DE LA DIFFUSION DES BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

La maîtrise de la diffusion de la multi-résistance passe par plusieurs étapes : 1. la définition et le dépistage d'une population à risque de portage de bactéries multirésistantes pouvant être à l'origine de la diffusion de la résistance en milieu hospitalier ou en structure d'accueil ; 2. la maîtrise de la prescription antibiotique ; 3. la maîtrise du risque lié au manuportage et donc l'observance des recommandations d'hygiène des mains. Toutes ces mesures doivent être applicables à la fois en médecine de ville et en médecine hospitalière.

Définition et dépistage des populations à risque

La diffusion des résistances bactériennes commence par une colonisation des individus chez qui l'exposition à l'antibiotique confère un avantage écologique aux bactéries résistantes par rapport aux bactéries sensibles. Maîtriser la diffusion des bactéries multirésistantes au sein d'une structure hospitalière revient à identifier les réservoirs humains et environnementaux, définir les patients à risque de portage, connaître le poids de la pression antibiotique et les modes de transmission de ces agents pathogènes (tableau 1).

Si la majeure partie des études qui ont cherché à définir des populations à risque ont été effectuées en réanimation, certaines données permettent

Principales mesures à prendre en présence de patients porteurs de bactéries multirésistantes

Isolement géographique : isolement en chambre individuelle fortement recommandé (en cas d'impossibilité, mettre en œuvre un isolement technique)
Limitation des déplacements
Signalisation : porte de la chambre, dossier patient, dossier infirmier
Hygiène des mains : produit hydroalcoolique, lavage antiseptique, avant, après les soins et entre deux soins contaminants
Habillage : <i>Gants :</i> dès l'entrée dans la chambre (après le lavage des mains) <i>Surblouse :</i> en cas de contact avec le patient <i>Masque :</i> pour le personnel, en cas d'aspiration bronchique
Individualisation du matériel dans les chambres : stéthoscope, tensiomètre, thermomètre, matériel de toilette, bassin, urinal, garrot, poubelle, consommables pour soins, etc.
Entretien de l'environnement en fin d'activité
Information du personnel et des visiteurs

Tableau 3 D'après le ministère de l'Emploi et de la Solidarité : 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales (1999), Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, recommandations pour les établissements de santé (1999).

de définir ces populations en milieu de soins traditionnels (tableau 2).³²⁻³⁵ Dans le contexte actuel de diffusion des bactéries multirésistantes en milieu communautaire, seule une politique de dépistage systématique des entrants (prélèvements cutanés et/ou rectaux en fonction des germes recherchés) pourrait permettre de définir exactement le réservoir des patients porteurs et d'approcher ainsi le risque réel de diffusion.

Maîtrise de la prescription antibiotique

Plusieurs actions nationales ont été menées ces dernières années afin de maîtriser la prescription antibiotique (Comité technique national des infections nosocomiales [CTIN] 1992, Plan national 1993, Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale [Andem] 1996, Société de pathologie infectieuse de langue française [Spilf] 2001). Malgré toutes ces campagnes, la France est le pays d'Europe dont les prescriptions antibiotiques

restent les plus importantes.³⁶ Pendant leur séjour, 40 à 50 % des patients hospitalisés reçoivent une antibiothérapie, indication qui n'est pas toujours justifiée. Différentes études de surveillance ont en effet mis en évidence jusqu'à 40 % d'inadéquation des antibiothérapies prescrites.³⁷

L'amélioration de la prescription antibiotique, dans ce contexte, passe d'abord par une amélioration des indications de l'antibiothérapie, l'utilisation de molécules ayant le spectre le plus étroit possible, le respect des modalités d'administration et des doses, la réévaluation à la 72^e heure et, de façon quotidienne, le respect des durées d'administration.

Le prescripteur doit garder à l'esprit le risque de sélection de mutants résistants liés à certains antibiotiques ou certains couples antibiotique-bactérie. Les antibiotiques ayant un taux de mutation élevé et qu'il faut éviter d'utiliser en monothérapie sont la rifampicine, la fosfomycine, l'acide fusidique et les

fluoroquinolones. Ces dernières peuvent, en particulier, faire rapidement émerger des mutants résistants chez les espèces comme *S. aureus* ou *P. aeruginosa*.

Hygiène des mains et isolement des patients

Si l'on met à part les patients atteints de mucoviscidose colonisés au niveau respiratoire, la colonisation oropharyngée à pneumocoques multirésistants chez l'enfant et la tuberculose pulmonaire nécessitant le port d'un masque, la transmission des bactéries multirésistantes est essentiellement manuportée. Deux mesures dans ce contexte sont indispensables : l'isolement du patient (au moins technique, au mieux géographique) et l'hygiène des mains (tableau 3).

Les mains du personnel soignant, bien plus que l'environnement, sont le premier vecteur à l'origine de la transmission croisée. Jusque-là, les données hospitalières mettaient en évidence une observance médiocre du lavage des mains, dépassant rarement 50 % des indications, malgré les différentes campagnes de sensibilisation.³⁸ L'augmentation de la charge de travail et le manque d'infirmières par rapport au nombre de patients sont les deux facteurs de risque associés à la mauvaise observance. En ville, une étude menée à Lyon auprès de 50 médecins généralistes a mis en évi-

dence des taux d'observance tout aussi médiocres : 20 % avant l'examen clinique et seulement 34 % après, ces chiffres s'améliorant toutefois en présence d'un geste à risque infectieux (injection...).³⁹ Il est important de rappeler que l'hygiène des mains au cabinet de ville est le seul geste permettant d'éviter la diffusion de la résistance en milieu communautaire.

En structure hospitalière, l'hygiène des mains associée à l'isolement contact sont les deux mesures essentielles pour maîtriser la diffusion des bactéries multirésistantes (tableau 3). L'introduction des solutions hydroalcooliques (SHA) en milieu hospitalier a nettement amélioré l'observance de l'hygiène des mains. Un travail récent de Pittet et al. a mis en évidence, entre 1994 et 1997, une augmentation de cette observance qui a pu être corrélée avec une diminution significative de l'incidence des SARM et du taux des infections nosocomiales.⁴⁰

Ces solutions hydroalcooliques offrent plusieurs avantages : une efficacité supérieure au lavage antiseptique des mains, l'inutilité d'un point d'eau à proximité et la courte durée de la friction (30 secondes). Enfin, outre une réduction significative du nombre de bactéries présentes sur les mains, le temps de recolonisation semble être plus long que lors d'un lavage traditionnel. Les expériences issues des

données de la réanimation suggèrent que l'utilisation de ces produits associée à une politique de dépistage et d'isolement peut permettre de maîtriser le risque de diffusion des bactéries multirésistantes. En effet, dans une étude observationnelle prospective récente évaluant une stratégie préventive comportant le dépistage systématique à l'admission, l'isolement des patients porteurs de bactéries multirésistantes et l'utilisation des solutions hydroalcooliques, J.-C. Lucet a constaté une diminution de 7 % à 2,8 % des taux de SARM dans trois services de réanimation.⁴¹

CONCLUSION

La diffusion des bactéries multirésistantes doit être la préoccupation quotidienne de chacun. Sa maîtrise passe par le respect strict des indications de l'antibiothérapie, en privilégiant toujours un spectre étroit, avec les bonnes doses et les bonnes durées de traitement. Cette maîtrise doit aussi impérativement inclure l'hygiène des mains, l'isolement des patients colonisés ou infectés s'ils sont hospitalisés, et le dépistage des patients porteurs de bactéries multirésistantes, au moins dans les services à risque tels que ceux de réanimation. ■

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

SUMMARY Infections caused by multiresistant bacteria

Bacterial resistance to antibiotics is enhanced by antimicrobial selection pressure by antibiotics and the crossed transmission. Multiresistant bacteria (MRB) are involved in 1/5 of nosocomial infections and the 3/4 of the MRB are methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. The epidemic diffusion of these strains is still poorly controlled in our hospitals. The fight against the diffusion of these bacteria requires not only to screen patients harbouring antibiotic-resistant bacteria and respect hygiene measures, but also actions aiming at reducing the weight of selection pressure by antibiotics.

Rev Prat 2006 ; 56 : 1397-1404

RÉSUMÉ Infections à bactéries multirésistantes

La résistance bactérienne aux antibiotiques est favorisée par la pression de sélection par les antibiotiques et la transmission croisée. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques sont impliquées dans 1 cinquième des infections nosocomiales, et les 3 quarts des bactéries multirésistantes aux antibiotiques sont des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. La diffusion épidémique est encore mal contrôlée dans nos hôpitaux. La lutte contre la diffusion de ces bactéries nécessite des programmes d'action incluant non seulement le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes, la mise en place de mesures d'isolement et le respect des mesures d'hygiène, mais aussi des actions urgentes visant à réduire le poids de la pression de sélection par les antibiotiques.

RÉFÉRENCES

- Prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. www.sante.gouv.fr
- Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes P. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:388-94.
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90.
- Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother 2000;45:895-8.
- Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000;31:101-6.
- Lefflon-Guibout V, Ternat G, Heym B, Nicolas-Chanoine MH. Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 2002;49:367-71.
- Kim PW, Harris AD, Roghmann MC, Morris JG Jr, Strinivasan A, Perencevich EN. Epidemiological risk factors for isolation of ceftriaxone-resistant versus -susceptible *Citrobacter freundii* in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2882-7.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233-7.
- Charbonneau P, Parenti JJ, Thibon P, et al. French Fluoroquinolone Free (3F) Study Group. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. Clin Infect Dis 2006;42:778-84.
- <http://www.cclinparisnord.org/BMR/2005/RappBMR2004.pdf>
- Mirelis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. Emerg Infect Dis 2003;9:1024-5.
- Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* into the hospital. Clin Infect Dis 2006;42:925-34.
- Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003;36:131-9.
- http://www.invs.sante.fr/publications/2004/Staphylococcus%20aureus/vf_invs_gisa_inter.pdf
- Cartolano GL, Cheron M, Benabid D, Leneveu M, Boisvion A; Association of Hospital Bacteriologists, Virologists and Hygiene Professionals. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French general hospitals. Clin Microbiol Infect 2004;10:448-51.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant *enterococci*. Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707.
- Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Voss A; European VRE Study Group. Prevalence of vancomycin-resistant *enterococci* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:816-22.
- Johnson AP, Warner M, Hallas G, Livermore DM. Susceptibility to quinupristin/dalfopristin and other antibiotics of vancomycin-resistant *enterococci* from the UK, 1997 to mid-1999. J Antimicrob Chemother 2000;46:125-8.
- Leclercq R, Coignard B, pour le groupe d'expertise Entérocoques résistants aux glycopeptides. Les entérocoques résistants aux glycopeptides: situation en France en 2005. BEH 2006;13:85-92.
- Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002;34:634-40.
- Carbonne A, Blanckaert K, Naas T, et al. Diffusion régionale inter-hospitalière d'un *Acinetobacter baumannii* multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004. BEH 2004;32-33:152-4.
- Maugein J, Croizé J, Ros A, et al. Observatoires régionaux du pneumocoque : surveillance des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France, 2003. BEH 2006;1:6-8.
- Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. La tuberculose multirésistante en France: surveillance et prise en charge, 1992-2002. BEH 2005;17-18:78-9.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: across-national database study. Lancet 2005;365:579-87.
- Merrer J, Santoli F, Appere de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:718-23.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9.
- Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al. Outcomerea Study Group. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? Clin Infect Dis 2005;41:1224-31.
- Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al. PNEUMA Trial Group. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:786-92.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000;31:S131-8.
- Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:113-22.
- Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. Crit Care Med 2006;34:700-6.
- Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. Ann Intern Med 2002;136:834-44.
- Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. Arch Intern Med 2006;166:580-5.
- Tacconelli E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. Clin Microbiol Infect 2006;12:102-9.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
- Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357:1851-3.
- van der Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. Clin Microbiol Infect 2001;56:12-5.
- Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. BMJ 2002;325:362.
- Girier P, Zerbib Y, Le Goaziou MF. Recherche des germes pathogènes multirésistants dans les cabinets de médecine générale, France, septembre 2003-février 2004. BEH 2006;14:98-100.
- Girou E. Hand hygiene: improved standards and practice for hospital care. Curr Opin Infect Dis 2003;16:327-35.
- Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. Intensive Care Med 2005;31:1051-7.